

WIRKUNG EINIGER ÖSTROGENPRÄPARATE
AUF DIE SPONTANKONTRAKTIONEN
DES ISOLIERTEN MEERSCHWEINCHENUTERUS

Gabriele Funk

1974

Aus dem Pharmakologischen Institut
(Direktor: Prof. Dr. M. Kiese)
der Universität München

WIRKUNG EINIGER ÖSTROGENPRÄPARATE
AUF DIE SPONTANKONTRAKTIONEN
DES ISOLIERTEN MEERSCHWEINCHENUTERUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gabriele Funk

München
1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Felix
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Kiese
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1974



INHALT

1.	EINLEITUNG	3
2.	THEORETISCHE VORBEMERKUNGEN	5
2.1.	Glatte Muskulatur	5
2.2.	Uterus	8
2.3.	Isoliertes Organ	8
2.4.	Rezeptor	9
2.5.	Menstruationszyklus	9
2.6.	Östrus	11
2.7.	Östrogene	13
3.	METHODIK	18
3.1.	Präparation	18
3.2.	Apparatur	20
3.3.	Programm	21
3.4.	Biologische Streuung	24
3.5.	Auswertung	25
3.6.	Konzentrations-Wirkungsbeziehung	27
3.7.	Verwendete Pharmaka	27
4.	ERGEBNISSE	28
4.1.	Progynon B oleosum	28
4.2.	Ovocyclin	31
4.3.	Cyren B forte	34
4.4.	Östromon	37
4.5.	Zusammenfassung d. Versuchsergebnisse	40
5.	DISKUSSION	49
6.	ZUSAMMENFASSUNG	54
7.	LITERATURVERZEICHNIS	56

1. EINLEITUNG

Die vorliegenden Versuchesollten dazu dienen, einen biologischen Test zu entwickeln, der es ermöglicht, in relativ kurzer Zeit beliebige Präparate auf ihren Östrogengehalt hin prüfen zu können.

Die dazu notwendigen Versuche wurden am isolierten Uterus des Meerschweinchens durchgeführt.

Das Hauptinteresse lag darin festzustellen, in welcher Weise Östrogene auf die Spontanaktivität des unbeeinflussten Uterus einwirken.

Da beim isolierten Organ jede übergeordnete Schaltstelle fehlt, wurden nur die direkt ablaufenden Vorgänge gemessen, d.h. die gerade bei Hormonen so wichtigen Rückkoppelungsvorgänge blieben unberücksichtigt.

Bei Untersuchungen am isolierten Uterus liegen die Schwierigkeiten im Gegensatz zu anderen isolierten Organen darin, daß während der jeweiligen Östrusphase der Versuchstiere eine etwas andersartige Reaktion zu erwarten ist, wobei nicht ohne weiteres festgestellt werden kann, in welcher Phase des Östrus sich die Tiere am Versuchstag befunden haben. Da die Spontanaktivität des Uterus aber hiervon abhängt, muß damit gerechnet werden, daß sich ein Teil der Präparate für den nachfolgenden Versuch nicht eignet.

Dies ist der Grund, warum verschiedene Wissenschaftler die Tiere kastrieren und anschließend hormonell behandeln, um künstlich eine gewünschte Östrusphase zu erzeugen.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es deshalb, festzustellen, inwieweit es möglich ist, auch am unvorbehandelten Tier verwertbare Ergebnisse zu erhalten, um eine biologische Testung hormonhaltiger Präparate sofort und nicht erst nach einer längeren Vorbehandlung beginnen zu können. Es ging also darum, dem zeitlichen Gewinn durch Verzicht auf Vorbehandlung den Ausfall an nicht verwertbaren Versuchen gegenüberzustellen.

2. THEORETISCHE VORBEMERKUNGEN

2.1. Glatte Muskulatur

In der hier zu beschreibenden Untersuchung wurde mit dem isolierten Uterusmuskul des Meerschweinchens gearbeitet.

Es ist bekannt, daß glatte Muskeln nicht willkürlich zu beeinflussen sind. Sie sind die Mechano-rezeptoren des vegetativen Nervensystems. (22) Es ist unmöglich, ihnen eine Ruhelänge zuzuordnen, da sie sich wie eine visköse Masse verhalten. Ihre Befähigung, sich über lange Zeiträume zu kontrahieren, ist uns als Tonus bekannt. Ein weiteres Kennzeichen ist die Instabilität ihres Ruhemembranpotentials. Dieses liegt nicht, wie bei der quergestreiften Muskulatur bei -70 mV, sondern nahe dem kritischen Schwellenwert von -50 mV, weshalb die glatten Muskeln zu spontaner kontraktile Aktivität neigen. Funktionell zeigen sie syncytiale Eigenschaften und reagieren empfindlich auf verschiedene Agenzien. Die Erregungsübertragung hat diffuseren Charakter als beim quergestreiften Muskel. Auch nach Denervierung findet man Spontanaktivität, was für eine myogene Erregungsausbreitung spricht.

Die auf der extrazellulären Zellseite vermuteten Membranrezeptoren können mit einer Anzahl von Stoffen reagieren, wobei es zu einer Veränderung des Membranpotentials kommt. (22)

Hyperpolarisierende Stoffe stellen das Organ ruhig, depolarisierende Stoffe aktivieren zu mechanischer Tätigkeit. Welche der Antworten erfolgt, hängt vom Membrantyp ab. Membranaktive Stoffe in diesem Sinne sind neben Histamin und den Katecholaminen auch die Steroidhormone, die vorwiegend auf den Uterus wirksam sind.

Zur Veranschaulichung folgende Grafiken über membranaktive Reize auf den glatten Muskel:

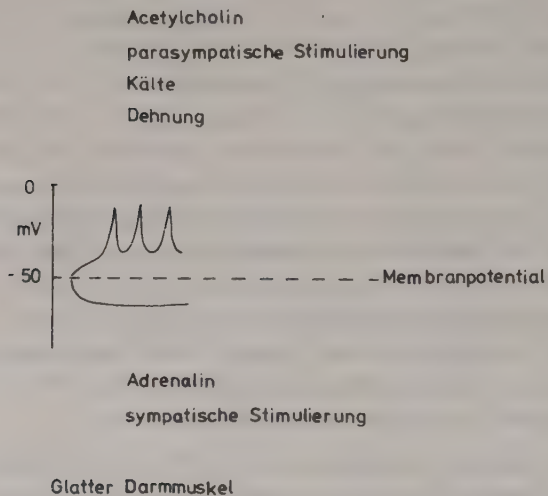


Abb. 1: Effekte verschiedener Substanzen auf das Membranpotential glatter Darmmuskelfasern.

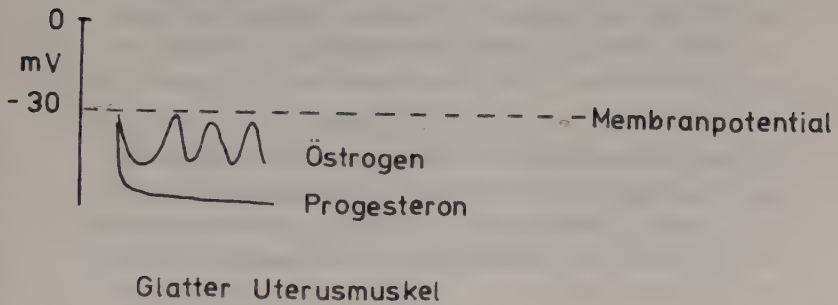


Abb. 2 : Effekte von Östrogen und Progesteron auf das Membranpotential des Uterus von ovariectomierten Kaninchen oder Ratten.
(Abb. 1 u.2 nach: Burnstock, Electrophysiology of smooth muscle, Physiol. Rev.43:482, 1963) (4)

2.2. Uterus

Der Uterusmuskel besteht, wie die meisten Hohlorgane, aus glatten Muskelfasern. Man unterscheidet drei Schichten: Perimetrium, Myometrium und Endometrium. Das Myometrium, das uns hier interessiert, besteht aus schräg ansteigenden, einander kreuzenden und gleichzeitig eingewickelten Spiralen, zwischen denen Bindegewebe liegt (Scherengitter).

Verständlicherweise ist diese Anordnung der Muskelfasern bei der später noch zu beschreibenden Präparation der Muskelstreifen von Bedeutung, da alle Muskelpräparate im selben Winkel angeschnitten werden sollten, um annähernd gleichmäßige Kontraktionen zu erreichen.

2.3. Isoliertes Organ

Ein isoliertes Organ ist frei von jeder übergeordneten Beeinflussung, sei es nervöser oder humoraler Art. Eine pharmakologische Wirkung ist folglich nur zu erreichen durch direkten Angriff an der glatten Muskelfaser oder an der erregbaren Membran. Indirekt wirken kann ein Pharmakon durch Beeinflussung des Fermentes, das den Überträger abbaut.

2.4. Rezeptor

Unter einem Rezeptor versteht man einen molekularen Reaktionspartner, mit dem eine Substanz auf zellulärer Ebene reagiert. Dieser Rezeptor muß gewisse spezifische Eigenschaften haben, die eine chemisch-physikalische Bindung einer bestimmten Substanz mit ihm ermöglichen und damit eine Änderung der lokalen biologischen Eigenschaften am Reaktionsort hervorrufen.

Als Primärwirkung der Hormone gilt ebenfalls die Bindung an ein bestimmtes, im Erfolgsorgan vorhandenes Protein, den "Hormonrezeptor". U.a. Jungblut gelang es, solche Rezeptorproteine zu isolieren (11, 12).

2.5. Menstruationszyklus

Der Menstruationszyklus ist Ausdruck zyklischer Veränderungen im Gesamtorganismus, im Genitaltrakt und speziell am Endometrium.

Diese Veränderungen werden im normalen biphasischen Zyklus durch die östrogenen und gestagenen Ovarialhormone bedingt, die ihrerseits durch Hypophysenvorderlappenhormone gesteuert werden. Diese Rückkoppelung kann natürlich die Wirkung von Östrogenen auf den Uterusmuskel beeinflussen.

Wie man aus der folgenden Grafik ansehen kann, variiert die Höhe des Östrogenspiegels während eines Zyklus. Da Östrogen, wie alle Hormone, in kleinsten Mengen wirkt, ist der Effekt einer Östrogengabe während der Zeit eines hohen Östrogenspiegels beim Versuchstier ungleich höher, als bei einem Versuchstier, dessen Östrogenspiegel vergleichsweise niedrig ist.

Auf den Menstruationszyklus der Primaten wird hier genauer eingegangen, da die endokrinen Vorgänge in diesem Bereich zuverlässiger erforscht sind. Im wesentlichen sind diese Vorgänge bei allen anderen Säugern, deren Zyklus Östruszyklus genannt wird (s.2. 6.), denjenigen beim Menstruationszyklus analog.

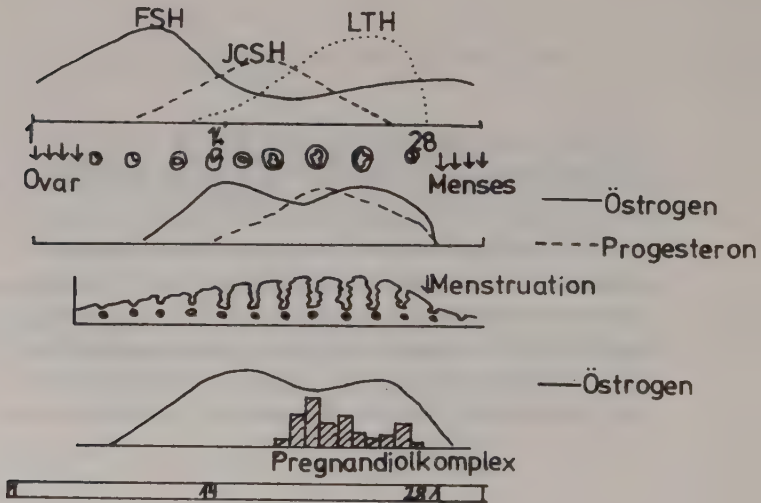


Abb. 3

oben: relative Konzentration der Hypophysenhormone, darunter Ovarialtätigkeit

Zweiter Kurvenzug: relative Konzentration der Keimdrüsenhormone, darunter der davon abhängige Funktionszustand der Uterusschleimhaut.

Letztes Kurvenbild: Die Ausscheidung der Hormonmetaboliten folgt der Hormonkonzentration.

(nach: W.Dirscherl, Die Sexualhormone. Aus: Ammon/Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine, Stuttgart 1960)

FSH (Follikelstimulierendes Hormon)

ICSH (Interstitialzellenstimulierendes Hormon)

LTH (Luteomammotrophes Hormon, Prolactin, Lactotropin)

2.6. Östrus

Östruszyklus wird der Sexualzyklus von Säugetieren genannt, die nicht menstruieren.

Östrus bedeutet Brunst, die zur Zeit der Ovulation stattfindet und die einzige Zeit sexuellen Interesses beim weiblichen Tier darstellt. Auslösender Faktor ist die Erhöhung des Östrogenspiegels.

Die endokrinen Vorgänge sind denen des Menstruationszyklus analog. (6)

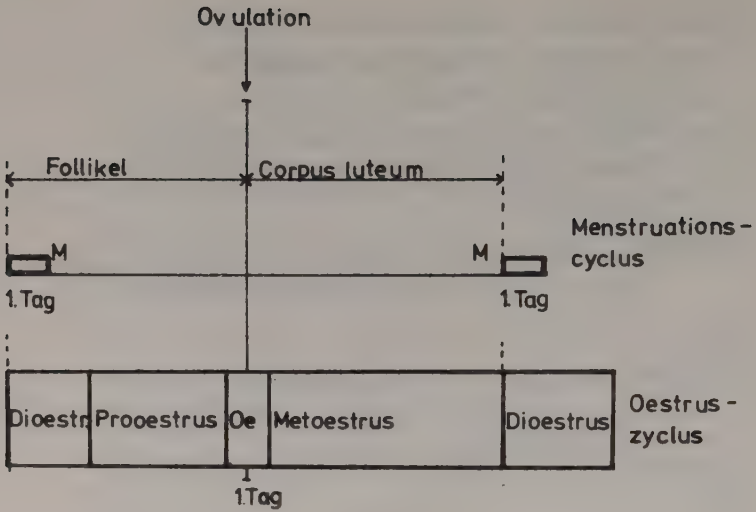


Abb. 4

Zählung des Östruszyklus und des Menstruationszyklus.

M = Menstruation

Oe= Östrus oder Brunst

Der Tag 1 der Menstruation ist der erste Tag der Blutung, während Tag 1 eines Östrus der erste Tag der Brunst ist.

(aus: W.F, Ganong, Med. Physiologie, New York 1971)

(6)

2.7. Östrogene

Östrogene sind neben den Gestagenen die weiblichen Sexualhormone, die hauptsächlich im Ovar, aber auch in Plazenta, Hoden und Nebennierenrinde gebildet werden. Physiologisch gesehen sind sie in erster Linie für den normalen Ablauf der Genitalzyklen verantwortlich, die beim Tier als Brunstzyklen und beim Mensch als Menstruationszyklen auftreten. Während des Zyklus erfolgt ein Zusammenwirken mit Progesteron und Hypophysenhormonen.

Die natürlich vorkommenden Östrogene sind Steroide, d.h. sie gehören einer Gruppe von Stoffen an, die alle Abkömmlinge des Sterans (Cyclopentanoperhydrophenanthren) sind. Alle natürlichen Östrogene besitzen ein Steroidskelett von achtzehn Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Ring A, der in C 3 eine phenolische OH-Gruppe, in C 17 eine OH-Gruppe und in C 3 eine Methylgruppe trägt.

Man unterscheidet die natürlichen Östrogene in Östradiol, Östron und Östriol, wobei Östradiol am stärksten, Östriol am schwächsten wirkt.

Die im Plasma zirkulierenden Östrogene sind größtenteils an Transporteiweiß gebunden. Im Blut steht Östradiol mit Östron im Gleichgewicht. Östron wird wahrscheinlich in der Leber zu Östriol metabolisiert.

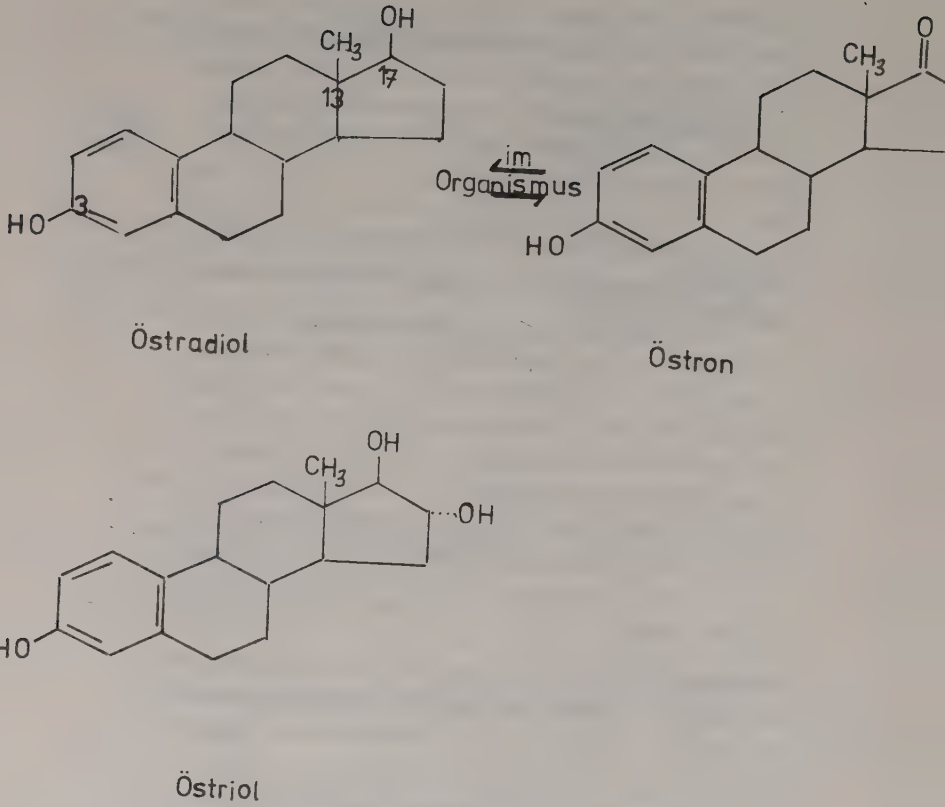


Abb. 5: Die natürlichen Östrogene in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit

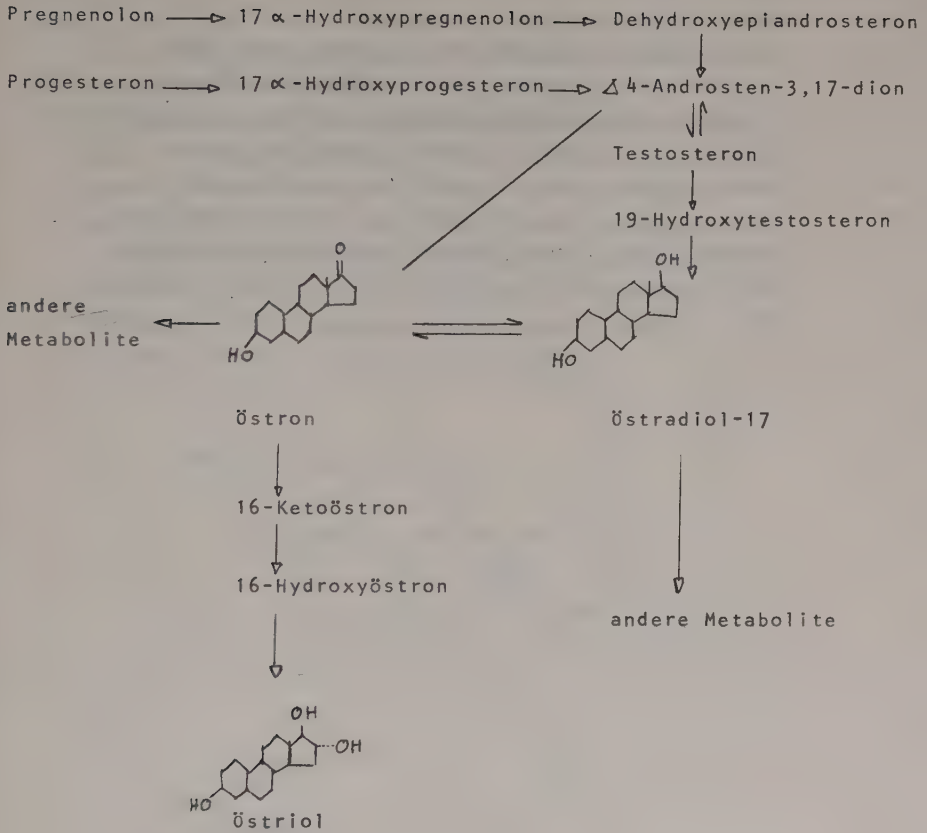


Abb.6: Biosynthese und Stoffwechsel der Östrogene,
 aus: Ganong, W.F., Med. Physiologie,
 New York 1971 (6)

Neben den natürlichen Östrogenen, die durch Extraktion aus tierischen Drüsen gewonnen werden können, unterscheidet man noch synthetische Stoffe (entweder Darstellung von Naturstoffen oder Variationen in der Molekülstruktur. Bsp. Östradiol-ester, s. Abb. 7a) und zufällig gefundene Substanzen, die in der Struktur sehr verschieden sind, jedoch in der Wirkung auffallende Ähnlichkeit haben. (Hormonmimetika (20) Bsp. Stilböstrol, s. Abb. 7b)

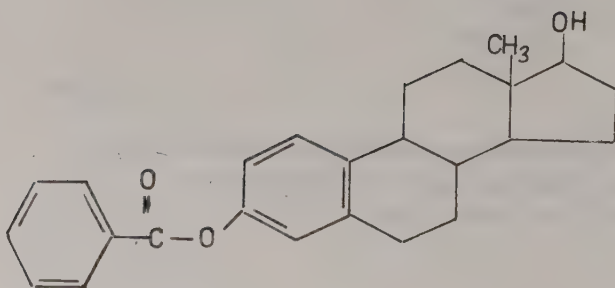
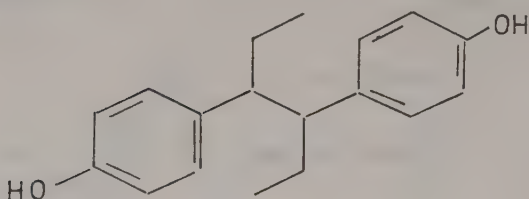


Abb. 7a: Ein Östradiol-ester

Abb. 7b: Ein Hormonmimetikum

Der Wirkungsmechanismus der Östrogene ist vielfach diskutiert worden (14, 15, 11, 12, 18). Die beobachtete physiologische Wirkung ist die späte Folge einer Primärwirkung. Als Primärwirkung gilt die Bindung an sog. "estrogen receptors" (11) , die in Uterus und Vagina vorhanden sind. Dabei kommt es als zeitlich frühester Effekt zur Stimulierung der RNA und zur Proteinbiosynthese. Eine Induktion spezifischer Enzyme konnte nicht nachgewiesen werden (13).

3. METHODIK

Die vorliegende Versuchsreihe zeigt den Einfluß einiger Östrogene auf die Spontanaktivität des isolierten Meerschweinchenuterus.

Das Lebendgewicht der Versuchstiere lag um 400g. Erst kurz vor Beginn des jeweiligen Versuches wurde das Tier durch Nackenschlag getötet und ausgeblutet.

Es wurden ausnahmslos unvorbehandelte Jungtiere verwandt.

3.1. Präparation

Nach Tötung des Tieres wurde die Bauchhöhle eröffnet und der Uterus freipräpariert.

Meerschweinchen besitzen, wie die meisten Nager, einen Uterusduplex (16)

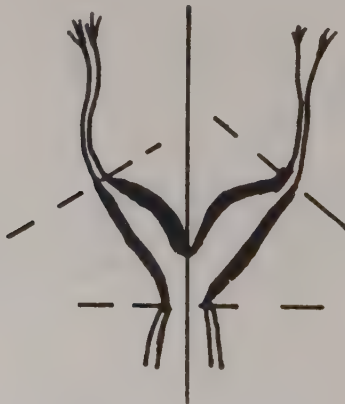


Abb. 8: Schema des Uterus der Nager. Die eingezeichneten gestrichelten Linien verdeutlichen die Schnittführung.

Der Uterus wurde jeweils am Übergang zu den Tuben und zur Vagina durchtrennt und dann noch einmal der Länge nach halbiert, sodaß beide Uterushörner einzeln vorlagen (s. Abb. 8).

Anschließend wurde jeweils ein Uterushorn auf ein dünnes Glasstäbchen gezogen und dieses in eine Schneidmaschine eingespannt. Deren Messer stand ungefähr in einem Winkel von 45 Grad zu dem waagerechten Glasstäbchen, sodaß unter ständigem Drehen des Stäbchens gleichmäßig breite und im gleichen Winkel angeschnittene Muskelstreifen hergestellt werden konnten.

Diese Streifen wurden anschließend noch einmal halbiert, sodaß Muskelstückchen von 1,6 bis 2,1 cm Länge, 1 mm Dicke und 0,4 cm Breite entstanden, bei einem Gewicht von 0,06 bis 0,11 g.

Die so entstandenen Muskelstreifen wurden mit feinen Drahtnadeln auf einem Harzplättchen befestigt und an beiden Längsenden mit feinem Seidenfaden abgebunden. Dieser Faden wurde schließlich mit einer kleinen Schlinge versehen.

Aus einem Uteruspräparat wurden also 4 Muskelstreifen hergestellt.

Während des gesamten Präparationsvorganges wurde ständig mit 37° C warmer Tyrodelösung betropft, um ein Abkühlen und Austrocknen der Präparate zu verhindern.

3.2. Apparatur

Für die Versuche stand eine Apparatur zur Verfügung (s. Hebeisen (10)), die es ermöglichte, an vier Organstreifen gleichzeitig zu messen. Diese befanden sich in einem Organbad (20ml Volumen), das Tyrodelösung enthielt, die ständig mit Carbogengas (95% O_2 , 5% CO_2) durchströmt wurde.

Die Temperatur wurde durch einen Thermostaten auf $37^{\circ}C$ gehalten. Der pH-Wert lag zwischen 7,38 und 7,47.

Tyrodelösung:

NaCl	0,80%	KCl	0,02%
CaCl ₂	0,02%	MgCl ₂	0,02%
NaHCO ₃	0,10%	Na ₂ HPO ₄	0,005%

Zusätzlich ein Gramm Glucose pro Liter.

Die vorbereiteten Muskelstreifen wurden mittels der angebrachten Schlingen im Organbad befestigt und mit je 2g belastet.

Sämtliche Hormonpräparate wurden mithilfe einer Pipette angebracht. Problematisch war hierbei, daß keines der Präparate wasserlöslich war, so daß sie in Form einer Suspension appliziert werden mußten.

Bei Kontraktionen unter konstanter Belastung kam es zu Verkürzung des Gesamtmuskelstückchens, zur isotonen Kontraktion, welche sich in einer Bewegung des Hebelarmes äußerte. Dieser Hub wurde

über eine Fotozelle registriert und mithilfe eines mechanoelektrischen Umwandlers auf einem Direktschreiber aufgezeichnet.

3.3. Programm

Nach ungefähr einer Stunde konnte eine regelmäßige phasische Tätigkeit der isolierten Organe bei gleichbleibendem Grundtonus festgestellt werden.

Jetzt wurde erstmals Testsubstanz gegeben. Alle 15 Minuten wurde die Östrogenkonzentration der Organbäder erhöht (sich addierende Konzentrationen).

Daran schloß sich eine Histamingabe, um festzustellen, inwieweit Frequenz und Tonus noch zu steigern waren. Fünf Minuten später wurde das Histamin wieder ausgespült und geprüft, ob das Organ jetzt noch spontan aktiv war oder nicht.

Von jedem Hormonpräparat wurde eine 10^{-3} molare Stammlösung hergestellt und diese mit aqua dest. bis zur gewünschten Konzentration weiter verdünnt.

Vor dem eigentlichen Versuchsbeginn mußte für die Hormonpräparate die Dosis gefunden werden, bei der deutliche Veränderungen konstatiert werden konnten. Die Dosis von $10^{-9}M$ - $10^{-7}M$ konnte vernachlässigt werden, da hier die Empfindlichkeit zu gering war. Über einer Dosis von $10^{-4}M$ war die

Empfindlichkeit zu groß, sodaß die Kontraktionen nicht mehr eindeutig gemessen werden konnten.

Folglich erfolgte alle fünfzehn Minuten (von denen jeweils die letzten zehn Minuten ausgewertet wurden) eine Hormongabe in steigenden Dosen von $10^{-6}M$ über $3 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $3 \times 10^{-5}M$ bis $10^{-4}M$.

Folgende Grafik und nachfolgende Originalkurven veranschaulichen noch einmal das gesamte Programm.

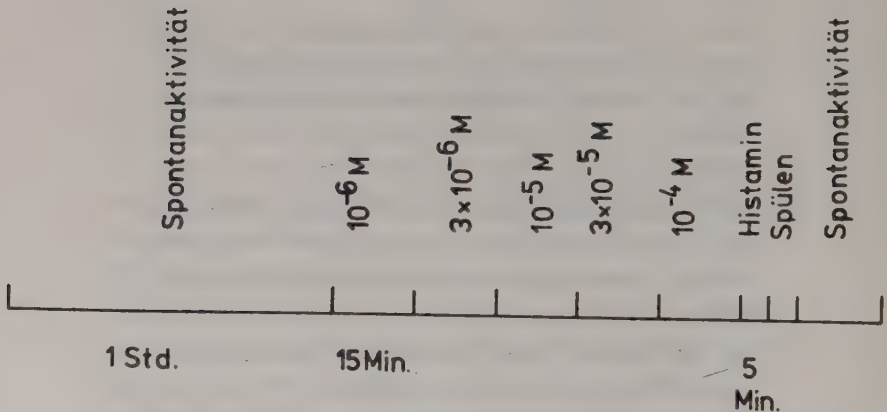


Abb. 9: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

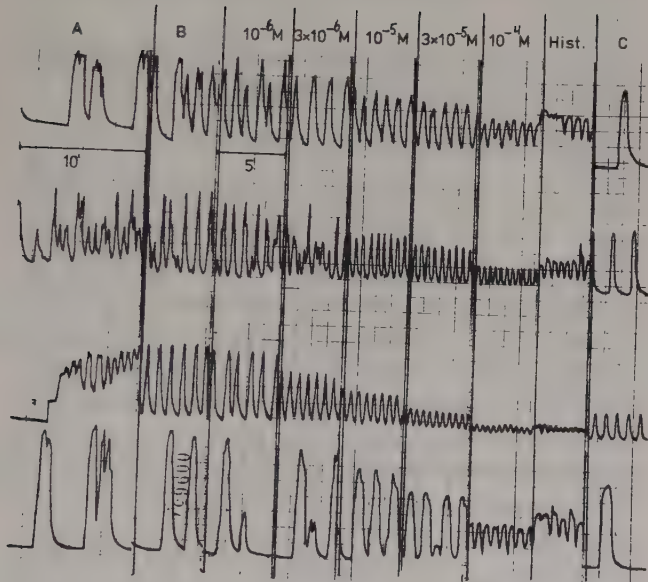


Abb. 10: Isolierter Uterusmuskel des Meerschweinchens. Gekürzte Ausschnitte aus vier Originalkurven bei Gabe von Progynon B oleosum.
A: Spontanaktivität noch unregelmäßig
B: Spontanaktivität nach ca. 1 Std. bereits regelmäßig
C: Spontanaktivität nach Auswaschen der Präparate

3. 4. Biologische Streuung

Um die biologische Streuung einzuengen, wurden stets Tiere vom selben Alter und Gewicht gewählt und immer dasselbe Präparations- und Meßverfahren angewandt.

Trotzdem machte sich die biologische Streuung im Ausfall einzelner Versuche bemerkbar.

Folgende Kriterien führten zum Ausfall dieser Kurven:

Es war nicht feststellbar, in welchem Östrusabschnitt sich das einzelne Versuchstier befand. Da Östrogene in kleinsten Mengen wirken, (Östradiolausscheidung in der zweiten Zyklushälfte der Frau 40 - 50 μ g/Tag. Im Vergleich beträgt die Testosteronausscheidung beim Mann 7mg/Tag(21)) mußte dies zwangsläufig zu Ausfällen führen. Teilweise konnte keinerlei Östrogenwirkung auf die Spontanaktivität festgestellt werden, oder aber es kam von vornherein zu keiner phasischen Tätigkeit.

Dieser Ausfall einzelner Kurven konnte jedoch in der Auswirkung unberücksichtigt bleiben, da insgesamt genügend Versuche zur Verfügung standen.

3.5. Auswertung

Das Auswertungsverfahren der über den Direktschreiber aufgezeichneten Kontraktionskurven soll anhand einer Originalkurve demonstriert werden (s. Abb. 11)

Grundsätzlich wurde unterschieden zwischen Rhythmus 1 (schnell) und Rhythmus 2 (langsam).

Von Interesse war:

- Grundtonus
- phasischer Tonus 2
- Frequenz 2
- phasischer Tonus 1
- Frequenz 1

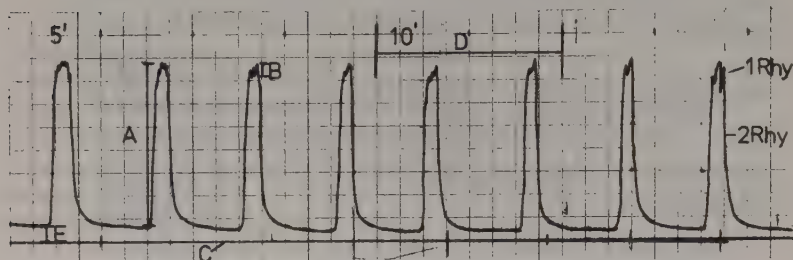
Hierbei bedeutet 1 zu Rhythmus 1 =schneller Rhythmus und 2 zu Rhythmus 2 = langsamer Rhythmus gehörig.

Der Auszählung der obengenannten Parameter lag jeweils ein Zeitabschnitt von zehn Minuten zugrunde. Hierbei handelte es sich um die letzten zehn Minuten der Einwirkungszeit der Hormonpräparate (deren Zugabe alle fünfzehn Minuten erfolgte), sodaß man annehmen konnte, daß das Präparat gleichmäßig verteilt war und dadurch eine gute Reaktion zu erwarten war.

Der Grundtonus (E) wurde in mm ausgezählt, wobei die Nulllinie (C) willkürlich festgelegt werden mußte. Aus den über den Direktschreiber aufgezeichneten Schreibhöhen ergab sich der pha-

sische Tonus (A= phasischer Tonus 2, B= phasischer Tonus 1).

Die Frequenz (D) wurde durch einfache Auszählung pro zehn Minuten bestimmt. Vgl. Abb. 11:



Die so erhaltenen Ergebnisse wurden geordnet nach der jeweiligen Hormonkonzentration in Tabellen festgehalten. Aus diesen Werten konnte jetzt der Mittelwert gebildet werden.

Es folgte die Umrechnung dieser Mittelwerte in $\Delta\%$ -Werte, bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert. Als Ausgangswert wurde der Wert verstanden, bei dem regelmäßige Kontraktion und konstanter Grundtonus vorlagen, bei dem aber noch kein Hormonpräparat zugegeben worden war.

Beim Grundtonus mußte in $\%$ -Werte, bezogen auf die Kontraktionshöhe des phasischen Tonus 2 umgerechnet werden, da eine absolute Festlegung nicht möglich war. Aus den so erhaltenen $\Delta\%$ - und $\%$ -Werten wurde für jede Dosis getrennt wiederum der Mittelwert gebildet, welcher schließlich in Konzentrations-Wirkungsbeziehungen gesetzt wurde.

3.6. Konzentration - Wirkungsbeziehungen

Die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis bzw. Konzentration eines Pharmakons ist eine für jede Substanz charakteristische Funktion. Sie wird in der Konzentrationswirkung dargestellt. (17)

Als Abszisse gilt die molare Konzentration in logarithmischem Maßstab, als Ordinate der Effekt in % bzw. Δ % der maximal möglichen Wirkung.

3.7. Verwendete Pharmaka

Folgende Hormonpräparate wurden bezüglich ihrer Wirkung auf die Spontanaktivität des isolierten Uterusmuskels des Meerschweinchens getestet:

- Progynon B oleosum ^(R)
- Ovocylin ^(R) beides Östradiolester
- Cyren B forte ^(R)
- Östromon ^(R) beides Stilböstrole

4. ERGEBNISSE

4.1. Progynon B oleosum[®]

Bei Progynon B oleosum handelt es sich um Östradiolbenzoat.

Formel: $C_{25}H_{28}O_3$

1.3.5(10)-Östratrien-3.17 β -diol-3-benzoat

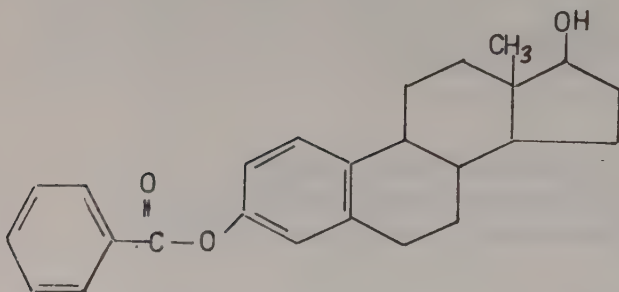


Abb. 12: Strukturformel von Progynon B oleosum[®]

Es wurden 48 Versuch durchgeführt, davon waren 16 auswertbar. (s. biologische Streuung)

Darüber liegen folgende Werte vor, deren grafische Wiedergabe am Ende der Ausführungen folgt.

- Grundtonus: der Grundtonus sank mit der ersten Progynongabe ab, stieg bei $3 \times 10^{-6} M$ wieder langsam an, erreichte aber nicht mehr seinen Ausgangswert.
- Phasischer Tonus 2: der phasische Tonus 2 wurde mit zunehmender Konzentration kleiner und zeigte damit eine deutliche Abhängigkeit von der jeweiligen Progynonkonzentration.

- Frequenz 2: die Frequenz 2 zeigte ebenfalls eine eindeutige Konzentrations-Wirkungsbeziehung, was in einem Frequenzanstieg bei steigender Progynonkonzentration zum Ausdruck kam.
- Phasischer Tonus 1: der phasische Tonus 1 nahm mit der ersten Progynonzufuhr deutlich zu, wurde bei mittleren Dosen etwas unregelmäßig und nahm bei $10^{-5}M$ endgültig ab.
- Frequenz 1: die Frequenz 1 stieg mit der ersten Progynongabe an, nahm aber schon bei $3 \times 10^{-6}M$ wieder unregelmäßig ab, ohne sich erneut zu erhöhen.

Der Standard error, auf dessen grafische Darstellung Übersichtshalber verzichtet wird, lag im Durchschnitt

beim Grundtonus:	2,56
beim phasischen Tonus 2:	3,30
bei der Frequenz 2:	28,88
beim phasischen Tonus 1:	24,86
bei der Frequenz 1:	24,58

Wie die folgende Grafik zeigt, war lediglich zwischen Frequenz 2 und phasischem Tonus 2 eine deutliche Beziehung feststellbar: Die Frequenz 2 nahm im gleichen Maße zu, wie der phasische Tonus 2 abnahm, wobei der Frequenzanstieg etwas steiler erfolgte.

Progynon Bolesum

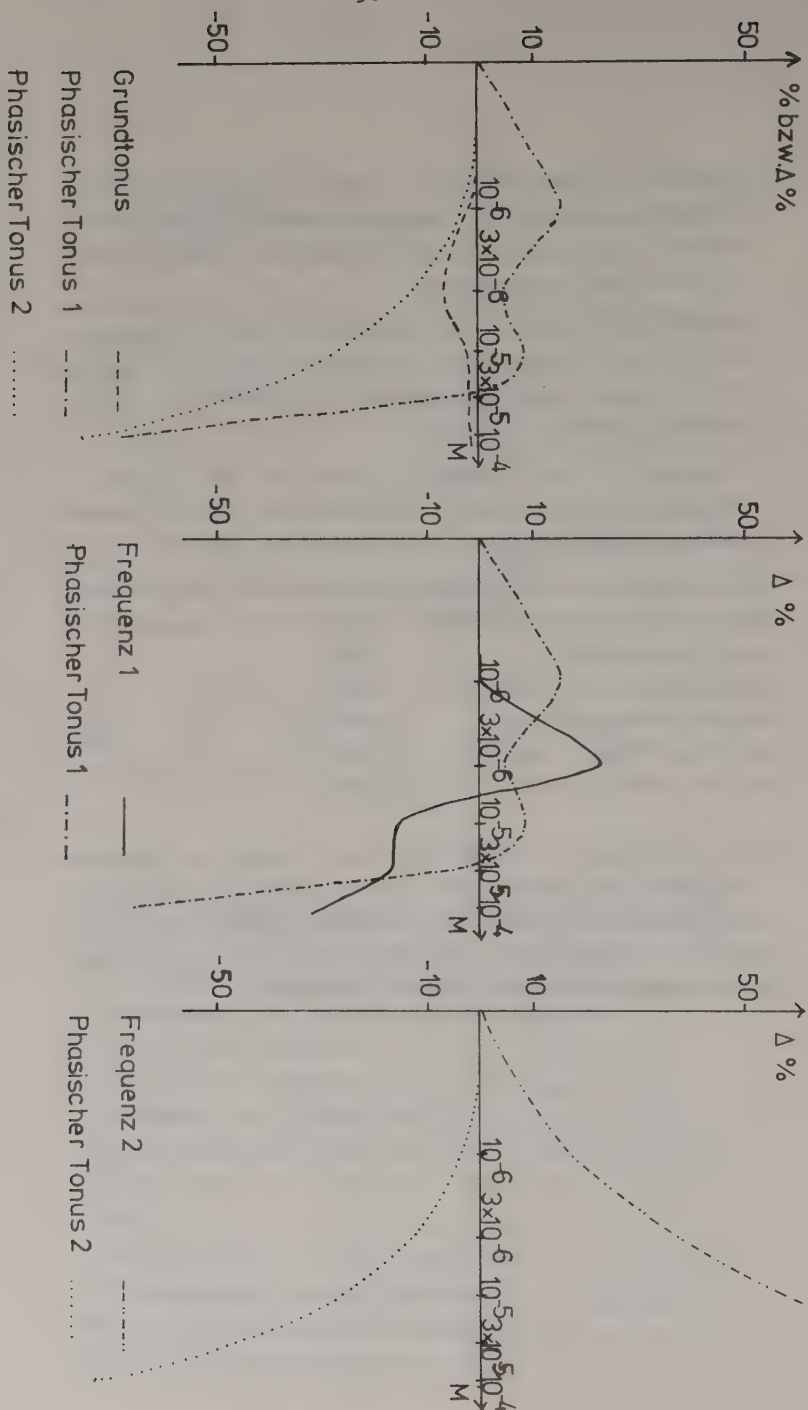


Abb. 13:

Wirkung von Progynon Bolesum auf die Spontanaktivität des isolierten Meerschweinchenuterus; Erklärung s. Text

4.2. Ovocyclin®

Bei Ovocyclin handelt es sich ebenfalls um einen Östradiolester, und zwar um Östradiolpropionat.

Formel: $C_{24}H_{32}O_4$

1.3.5(10)-Östratrien-3.17β-diol-di-propionat

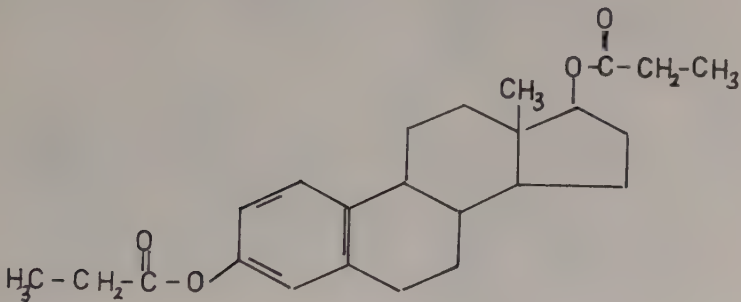


Abb. 14: Strukturformel von Ovocyclin®

Von 12 durchgeführten Versuchen waren 8 auswertbar. Folgende Aufzeichnungen liegen vor:

- Grundtonus: der Grundtonus sank mit der ersten Ovocyclingabe von $10^{-6}M$ steil ab, stieg bei $3 \times 10^{-3}M$ wieder an, ohne jedoch seinen Ausgangswert zu erreichen.
- Phasischer Tonus 2: der phasische Tonus 2 nahm nach der ersten Ovocyclinzufuhr etwas zu und verkleinerte sich ab $3 \times 10^{-6}M$ konstant.
- Frequenz 2: die Frequenz 2 zeigte bis zu mittleren Dosen keine eindeutige Abhängigkeit, erst bei $3 \times 10^{-5}M$ erfolgte eine sehr starke Frequenzsteigerung.
- Phasischer Tonus 1: der phasische Tonus 1 stieg bis zu mittleren Dosen nach kurzem Abfallen an, und nahm bei $10^{-5}M$ schnell wieder ab.

- Frequenz 1: die Frequenz 1 stieg außer einem kurzen Abfall bei $3 \times 10^{-6} \text{ M}$ bis $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ an, von wo sie dann rapide abnahm.

Der Standard error lag im Durchschnitt

beim Grundtonus:	4,76
beim phasischen Tonus 2:	5,97
bei der Frequenz 2:	12,59
beim phasischen Tonus 1:	13,96
bei der Frequenz 1:	21,93

Die folgende Grafik ließ lediglich zwischen Frequenz 2 und phasischem Tonus 2 eine Beziehung erkennen: In gleichem Maße wie die Frequenz zunahm, nahm der phasische Tonus ab, was allerdings erst bei hohen Dosen ganz deutlich zum Ausdruck kam.

Ovocyclin

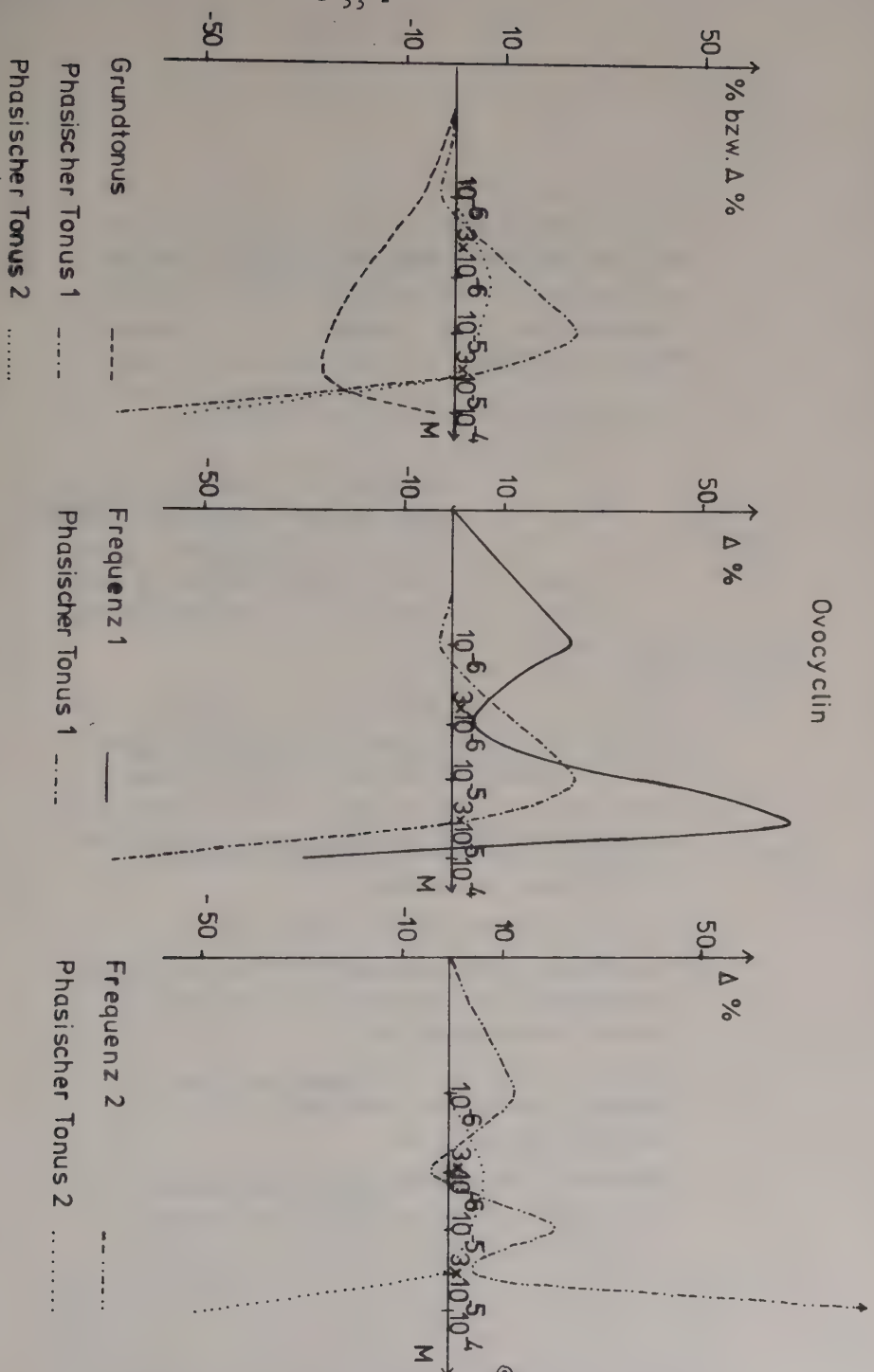


Abb. 15: Wirkung von Ovocyclin auf die Spontanaktivität des isolierten Meerschweinchenuterus; Erklärung s. Text

4.3. Cyren B forte[®]

Bei Cyren B forte handelt es sich um ein Stilböstrolpräparat, und zwar um Diäthylstilböstrol-dipropionat.

Formel: $C_{24}H_{28}O_4$

p.p'-dipropionoxy- α . β -diäthylstilben

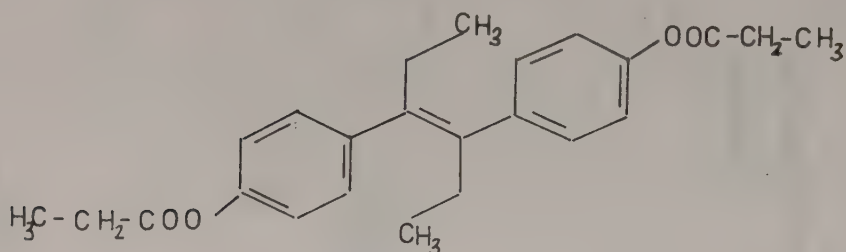


Abb. 16: Strukturformel von Cyren B forte[®]

Es wurden 24 Versuch durchgeführt, davon waren 9 Versuche auswertbar.

Es liegen folgende Aufzeichnungen vor:

- Grundtonus: der Grundtonus fiel bei der ersten Cyrengabe ab und stieg ab $10^{-5}M$ weit über seinen Ausgangspunkt an.
- Phasischer Tonus 2: der phasische Tonus 2 änderte sich zunächst kaum. Ab $10^{-5}M$ nahm er konstant und rasch ab.
- Frequenz 2: die Frequenz 2 steigerte sich anfangs sehr langsam, ab $10^{-5}M$ sehr schnell.

- phasischer Tonus 1: der phasische Tonus 1 nahm bis zu mittleren Dosen unregelmäßig zu und verringerte sich plötzlich bei $3 \times 10^{-5} M$.
- Frequenz 1: die Frequenz 1 nahm bis $3 \times 10^{-5} M$ schnell und unregelmäßig zu, um dann überaus rasch abzunehmen.

Der Standard error lag im Durchschnitt

beim Grundtonus:	3,17
beim phasischen Tonus 2:	2,31
bei der Frequenz 2:	13,08
beim phasischen Tonus 1:	18,31
bei der Frequenz 1:	22,50

Die nachfolgende Grafik zeigte lediglich zwischen Frequenz 2 und phasischem Tonus 2 eine zeitliche Übereinstimmung. In ungefähr demselben Maße wie die Frequenz zunahm, verringerte sich der phasische Tonus, wobei der Frequenzanstieg rascher erfolgte.

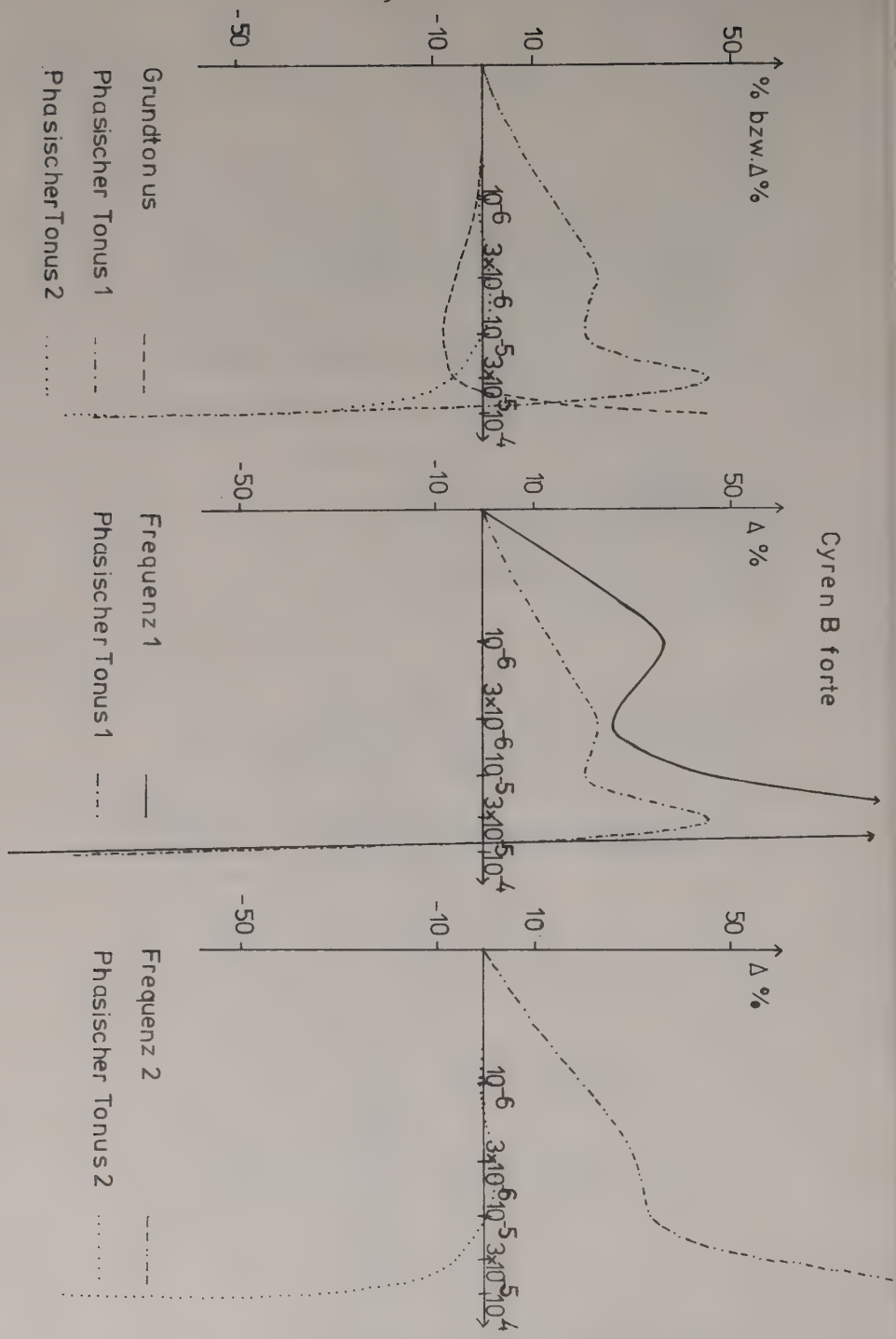


Abb. 17: Wirkung von Cyren B forte[®] auf die Spontanaktivität des isolierten Meerschweinchenuterus. Erklärung s. Text

4.4. Östromon®

Es handelt sich hier wiederum um ein Stilböstrolpräparat, um Diäthylstilböstrol.

Formel: $C_{18}H_{20}O_2$

trans-4,4'-dihydroxy- α,β -diäthylstilben

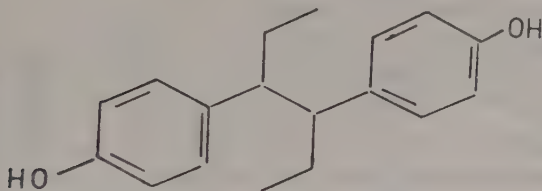


Abb. 18: Strukturformel von Östromon®

Von 10 durchgeführten Versuchen waren 8 auswertbar.

Folgende Aufzeichnungen liegen vor:

- Grundtonus: der Grundtonus fiel mit der ersten Östromongabe ab, stieg ab $3 \times 10^{-5} M$ leicht an, erreichte aber nicht mehr den Ausgangswert.
- Phasischer Tonus 2: der phasische Tonus 2 verkleinerte sich mit der ersten Hormongabe konstant.
- Frequenz 2: die Frequenz 2 nahm anfänglich noch leicht zu, bei $3 \times 10^{-6} M$ aber endgültig ab.
- Phasischer Tonus 1: der phasische Tonus 1 vergrößerte sich anfänglich, nahm aber schon bei $3 \times 10^{-6} M$ rasch ab.
- Frequenz 1: die Frequenz 1 steigerte sich nach

der ersten Östromongabe sehr stark, nahm aber dann sofort unregelmäßig ab.

Der Standard error lag im Durchschnitt

beim Grundtonus:	10,37
beim phasischen Tonus 2:	7,23
bei der Frequenz 2:	15,16
beim phasischen Tonus 1:	70,08
bei der Frequenz 2:	41,12

Die nachfolgende Grafik ließ ab $3 \times 10^{-6} M$ ein ungefähr gleichlaufendes Abnehmen der Frequenz 2 und des phasischen Tonus 2 erkennen.

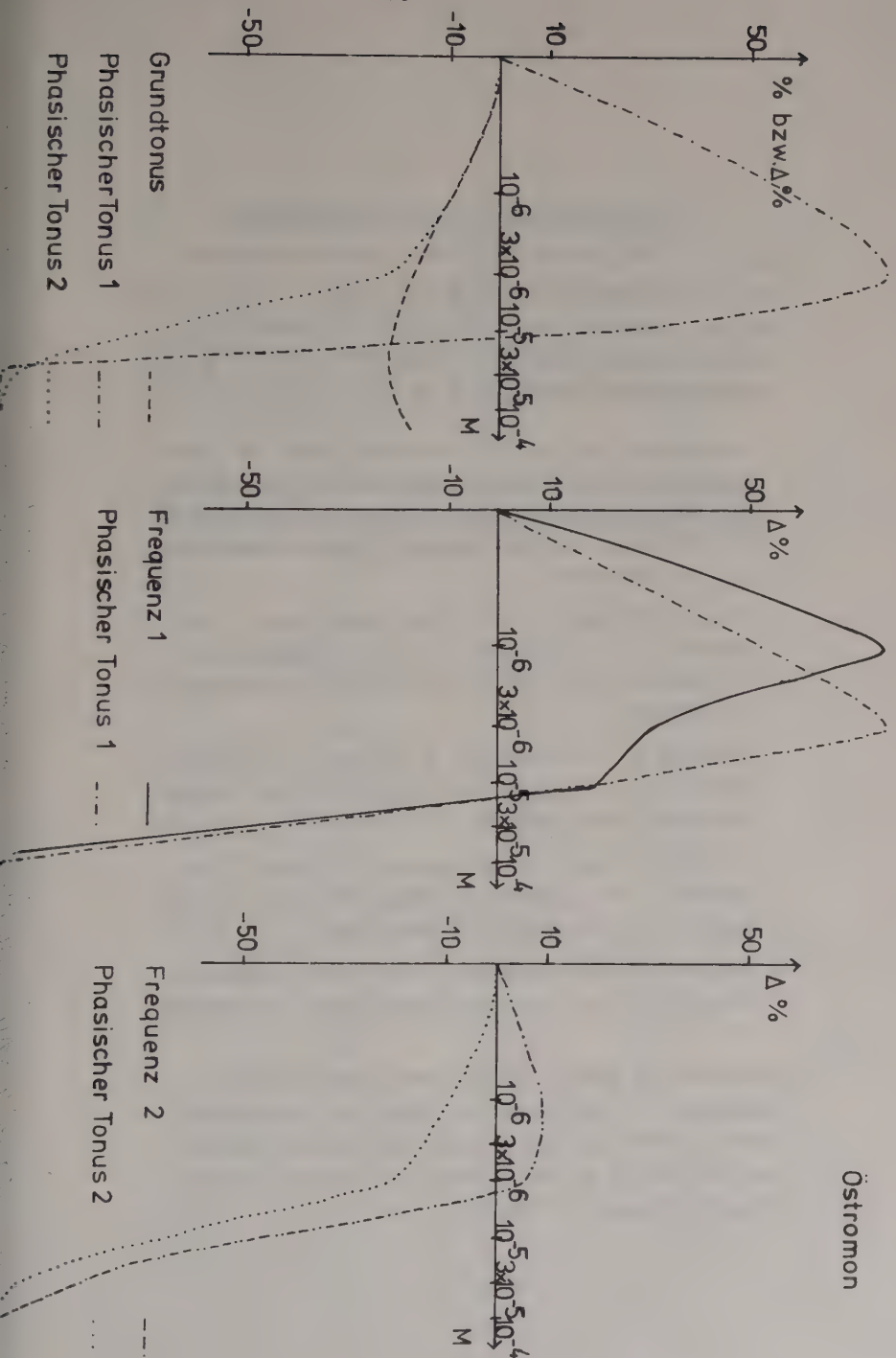


Abb. 19: Wirkung von Östromon[®] auf die Spontanaktivität des isolierten Meerschweinchen-uterus; Erklärung s. Text

4.5. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse

Wie die vorausgegangenen Ausführungen zeigen, wirkten die genannten Hormonpräparate durchaus einheitlich auf alle fünf Parameter. Lediglich Östromon beeinflusste Frequenz 2 gänzlich anders (s.u.)

- Grundtonus: bei allen Präparaten sank der Grundtonus mit der ersten Östrogengabe ab und stieg bei höheren Dosen wieder langsam an. Er erreichte allerdings nur bei Cyren B forte wieder seinen Ausgangswert.
- Phasischer Tonus 2: der phasische Tonus 2 verkleinerte sich konstant bei allen Präparaten korrespondierend mit der Konzentrationserhöhung im Organbad.
- Frequenz²: die Frequenz 2 steigerte sich konstant mit zunehmender Konzentration der Hormonpräparate im Organbad.
- Phasischer Tonus 1: der phasische Tonus 1 vergrößerte sich anfänglich immer, um dann bei höheren Dosen sehr schnell abzunehmen.
- Frequenz 1: die Frequenz 1 nahm bis zu höheren Dosen stark zu, um dann ebenso stark abzunehmen.

Daß Östromon bezüglich des phasischen Tonus 2 scheinbar wie die anderen Präparate reagierte, liegt im völligen Ausbleiben der Kontraktionen und kann nicht als Reaktion im Sinne der anderen Präparate gewertet werden.

Es zeigte sich, daß eindeutige Konzentrations-Wirkungsbeziehungen lediglich bezüglich Grundtonus, phasischem Tonus 2 und Frequenz 2 konstatiert werden konnten. (Vgl. Abb. 10)

Die Werte des phasischen Tonus und der Frequenz des schnellen Rhythmus waren zuwenig eindeutig, um aussagekräftig zu sein.

Die nachfolgende Tabelle und die grafischen Übersichten sollen die oben beschriebenen Ergebnisse noch einmal verdeutlichen.

PROGYNON B
oleosum ②

OVOCYCLIN ②

CYREN B
forte ②

ÖSTROMON ②

GRUNDTONUS

geringstes Ab-sinken. Ab 3x10⁻⁶M wieder Anstieg. Erreicht nicht den Ausgangswert.

stärkstes Absinken. Ab 3x10⁻⁵M wieder Anstieg. Erreicht nicht den Ausgangswert.

stärkeres Absinken als bei 5M Progyron. Ab 10 wieder Anstieg weit über den Ausgangswert.

tieferes Absinken als bei 5M Cyren. Ab 3x10⁻⁶M wieder Anstieg. Erreicht nicht den Ausgangswert.

PHASISCHER TONUS 1

geringste anfängliche Zunahme. Ab 10⁻⁵M Verkleinerung

anfängliche Zunahme etwas stärker als bei Progyron. Ab 10⁻⁵M Verkleinerung.

anfängliche Zunahme stärker als bei Ovocyclin Ab 3x10⁻⁵M Verkleinerung

steilste Zunahme steilste Abnahme Ab 3x10⁻⁶M Verkleinerung

PHASISCHER TONUS 2

eindeutige, konstante Verkleinerung mit steigender Dosis

anfänglich leichte Zunahme. Ab 3x10⁻⁶M deutl. Verkleinerung

deutliche Verkleinerung ab 10⁻⁵M

sofortige Verkleinerung mit steigender Dosis

FREQUENZ 1

geringste, anfängliche Zunahme. Ab 3x10⁻⁶M Abnahme

stärkere anfängliche Zunahme als bei Progyron. Ab 3x10⁻⁵M Abnahme

stärkste anfängliche Zunahme. Ab 3x10⁻⁵M Abnahme

stärkere Zunahme als bei Ovocyclin Ab 10⁻⁵M endgültige Abnahme

FREQUENZ 2

eindeutige, konstante Zunahme mit steigender Dosis

anfangs unregelmäßig. Ab 3x10⁻⁵M konstante Zunahme

relativ konstante Steigerung mit steigender Dosis

anfänglich leichte Steigerung. Ab 3x10⁻⁶M Abnahme

GRUNDTONUS

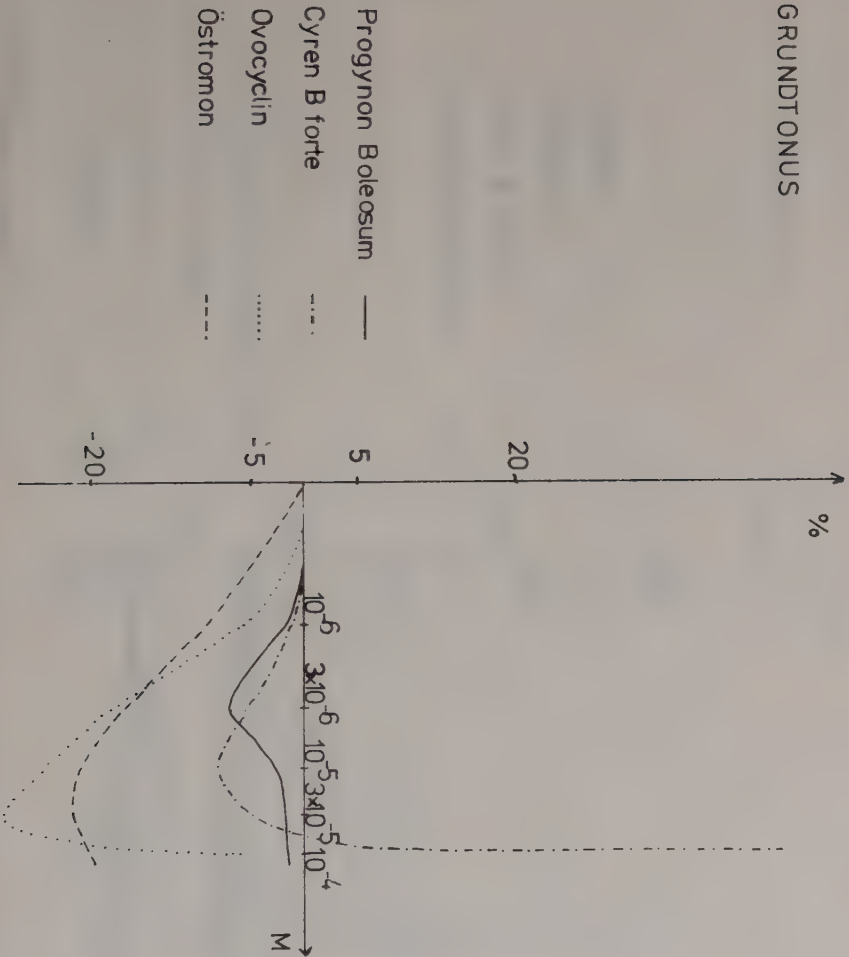


Abb. 21: Beeinflussung des Grundtonus durch die aufgeführten Östrogenpräparate

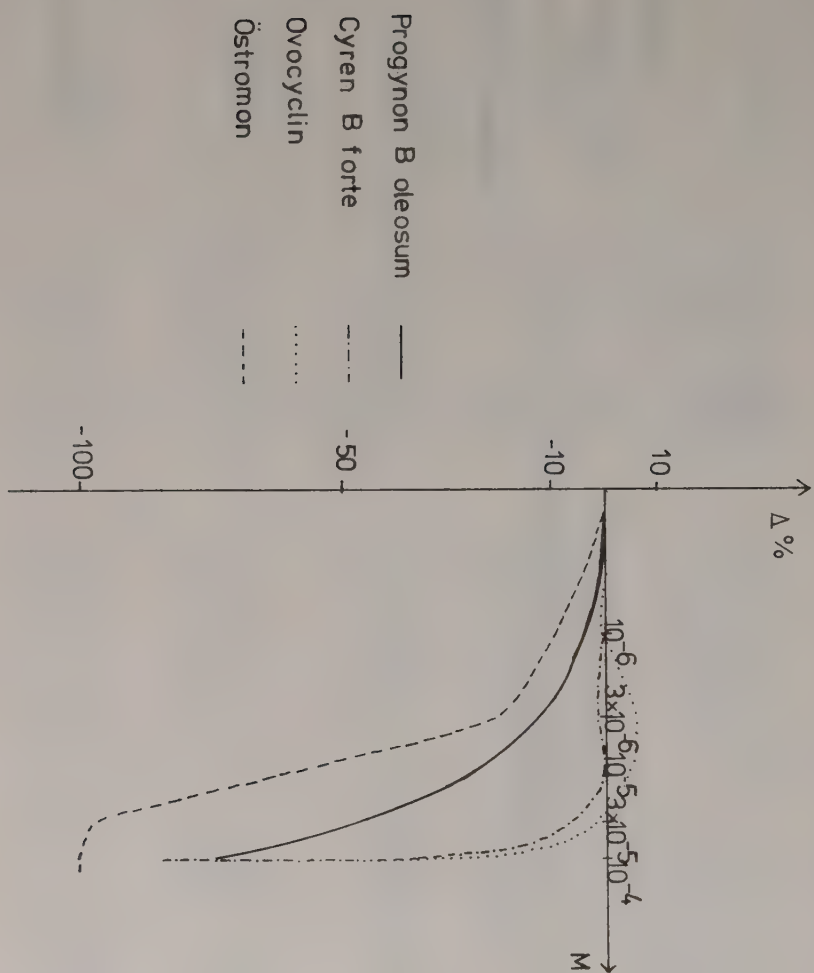


Abb. 22: Beeinflussung des phasischen Tonus 2 durch die aufgeführten Östrogenpräparate

FREQUENZ 2

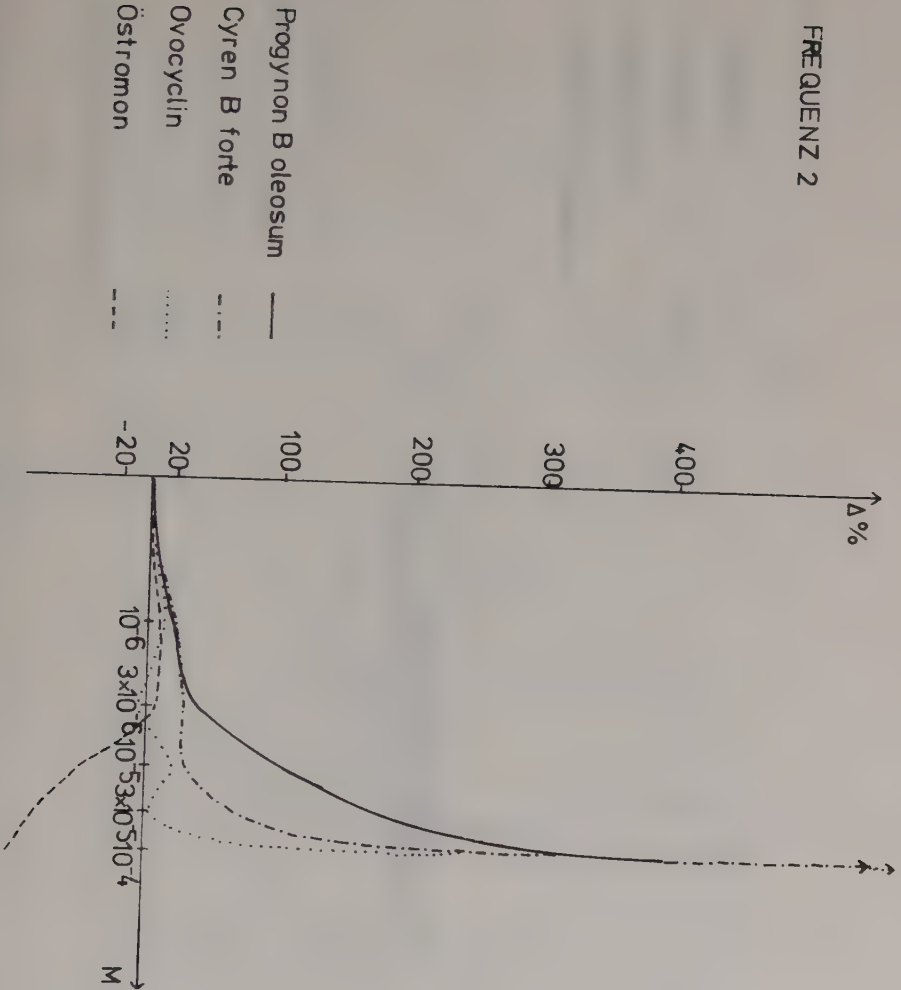


Abb. 23: Beeinflussung der Frequenz 2 durch die aufgeführten Östrogenpräparate

PHASISCHER TONUS 1

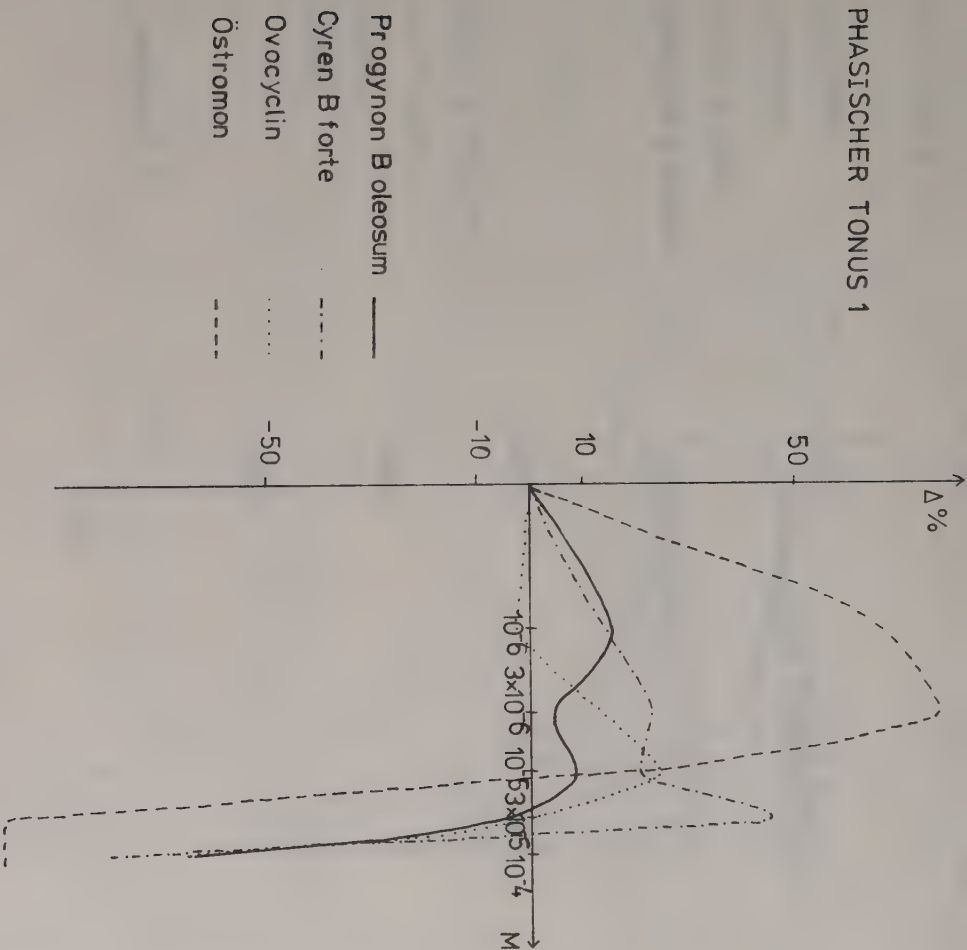


Abb. 24: Beeinflussung des phasischen Tonus 1 durch die aufgeführten Östrogenpräparate

FREQUENZ 1

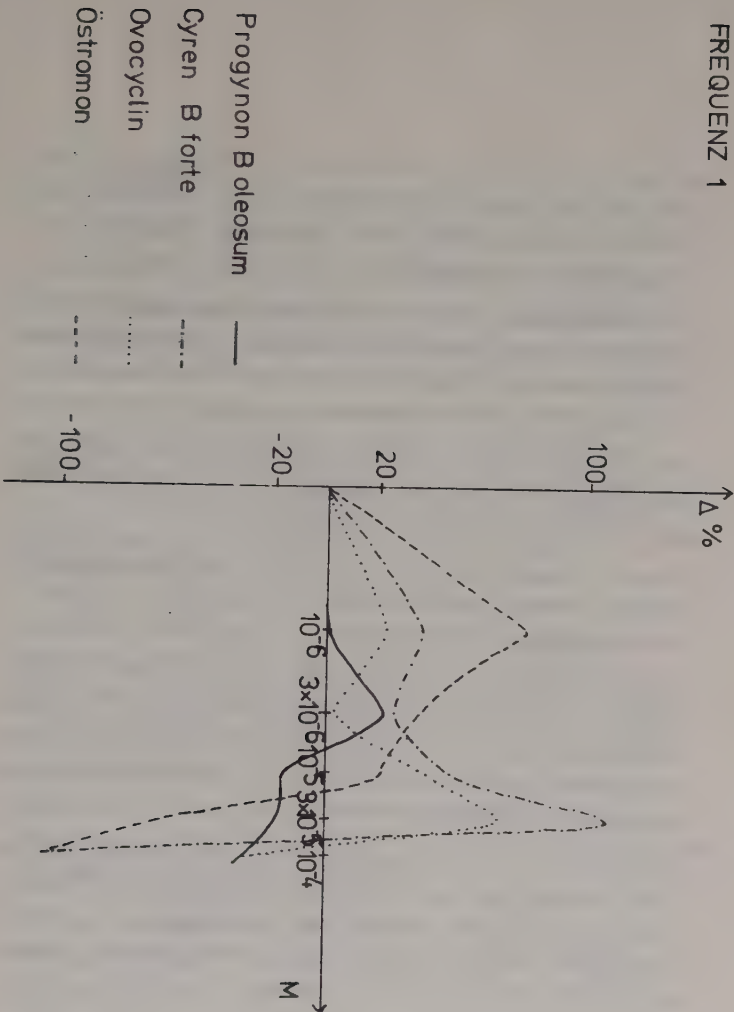


Abb. 25: Beeinflussung der Frequenz 1 durch die aufgeführten östrogenpräparate

Weiterhin ließ sich anhand der Grafiken die Affinität und die "intrinsic activity" der Präparate miteinander vergleichen, wobei Östromon unberücksichtigt blieb, da es gänzlich abweichend reagierte.

Als Bezugspunkt galt jeweils der Grundtonus, der phasische Tonus 2 und die Frequenz 2. Der phasische Tonus 1 und die Frequenz 1 wurden ausgeklammert, da ihre Werte zuwenig eindeutig waren.

Auf den Grundtonus wirkte Ovocyclin in der geringsten Konzentration. Es folgten nach ihrer Affinität geordnet Progynon und dann Cyren.

Höchste "intrinsic activity", d.h. den maximal möglichen Effekt, zeigte Cyren, es folgten Progynon und schließlich Ovocyclin.

Auf den phasischen Tonus 2 wirkte Progynon in größerer Verdünnung als die anderen Präparate. Es folgten Ovocyclin und zuletzt Cyren, welches die höchste "intrinsic activity" aufwies. An zweiter Stelle kam Progynon, dann Ovocyclin.

Im Bereich der Frequenz 2 wirkte Cyren in der geringsten Konzentration, es folgten Progynon und Ovocyclin. Dieses zeigte allerdings die höchste "intrinsic activity", gefolgt von Cyren und Progynon. (vgl. Abb. 21 bis 25)

5. DISKUSSION

Die obenbeschriebenen Versuchsreihen sollten als biologischer Test dienen, um beliebige Präparate zuverlässig auf ihren Östrogengehalt hin prüfen zu können. Auf eine Vorbehandlung der Tiere wurde bewußt verzichtet. Die Versuche haben gezeigt, daß es möglich ist, auch an unvorbehandelten Tieren solche Tests durchzuführen. Der Vorteil dieses Vorgehens besteht in dem großen zeitlichen Gewinn. Allerdings wird es mit dem Nachteil einer Versuchsausfallsquote von ca. 20 - 30 % erkaufte.

Pharmaka können den isolierten Uterusmuskel nur durch Angriff in und an der glatten Muskelzelle beeinflussen. Die Stoffe diffundieren aus dem Organbad an den Rezeptor im isolierten Organ.

Als glatter Muskel ist der Uterusmuskel zur Spontanaktivität befähigt und reagiert empfindlich auf verschiedene Agenzien, wobei es zu einer Veränderung des Membranpotentials kommt.

Zu diesen membranaktiven Stoffen zählen die Östrogene. Sie wirken depolarisierend und aktivieren die mechanische Tätigkeit.

Wie und warum es zu dieser Veränderung kommt, ist nicht genau bekannt. Möglicherweise ist sie, wie die wachstumsfördernde Wirkung auf Uterus und Vagina auf spezielle "estrogen receptors" (11, 12) zurückzuführen und unterliegt so einem analogen Wirkungsmechanismus (s.Th. Vorbem.)

Alle im beschriebenen Versuch verwendeten Präparate zeigten einen mehr oder weniger deutlichen Einfluß hinsichtlich Frequenz und phasischem Tonus der Spontanaktivität. Auch der Grundtonus wurde bei allen vier Präparaten in gleicher Weise beeinflußt. Lediglich Östromon reagierte anders.

Bei der Auswertung wurden jeweils die Mittelwerte des phasischen Tonus der Frequenz und des Grundtonus zugrundegelegt, und die bei der Gabe von Östrogen in steigenden Dosen erfolgten Änderungen in %- bzw. Δ %-Werten zum jeweiligen Ausgangswert umgerechnet. Die sich so ergebenden Konzentrations-Wirkungsbeziehungen zeigten im Rahmen der oben angeführten Punkte alle eindeutige Abhängigkeiten von Östrogen. Bei allen Substanzen sank unmittelbar nach der ersten Hormongabe der Grundtonus und erreichte bei mittleren Dosen seinen Tiefpunkt. Bei höheren Dosen stieg der Grundtonus wieder an, erreichte aber - außer bei Cyren B forte, dessen Grundtonus weit über den Ausgangswert stieg - nicht mehr seinen Ausgangswert.

Korrespondierend mit der von uns festgestellten Frequenzerhöhung wäre statt eines anfänglichen Absinkens von vornherein ein Ansteigen des Grundtonus zu erwarten gewesen, also eine allgemeine Aktivitätssteigerung. Somit ergibt sich, daß der Grundtonus offenbar auch unabhängig von der rhythmischen Aktivität geändert werden kann (Grundtonus sinkt, rhythmisch-mechanische Aktivität nimmt zu).

Beim phasischen Tonus 2 beobachteten wir eine Verkleinerung, die bei Progynon B oleosum gleichmäßig mit der Konzentrationserhöhung der Testpharmaka erfolgte, bei Östromon aber, wie wir später feststellen konnten, lediglich vorgetäuscht wurde. Bei Ovocyclin und Cyren erfolgte eine Verringerung erst bei mittleren Dosen, war aber dann sehr deutlich zu erkennen.

Eine starke Frequenzzunahme mit steigender Konzentration der Östrogenpräparate wurde bei Frequenz 2 registriert. Hier zeigte sich deutlich die Ausnahmestellung von Östromon:

Nach anfänglicher Frequenzsteigerung mußte schon bei mittleren Dosen infolge völligen Ausbleibens der Kontraktionen eine Abnahme konstatiert werden. Progynon zeigte eine mit der Erhöhung der Dosis einhergehende Frequenzsteigerung. Bei Cyren erfolgte eine wesentliche Steigerung erst bei Verabreichung von mittleren Dosen. Ovocyclin zeigte sogar erst bei hohen Dosen eine eindeutige Zunahme.

Dem phasischen Tonus und der Frequenz des schnellen Rhythmus konnte keine deutliche Abhängigkeit bezüglich von Östrogen nachgewiesen werden. Sie verhielten sich bis zu hohen Dosen sehr unregelmäßig und ließen erst unter dem Einfluß höchster Konzentrationen eindeutige Abhängigkeiten erkennen. Diese manifestierten sich in einem völligen Stillstand der Frequenzen, sodaß auch der phasische Tonus nicht mehr registriert werden könnte.

Es war also bei Progynon, Cyren und Ovocyclin eine deutliche Abhängigkeit von der jeweils herrschenden Östrogenkonzentration zu beobachten, und zwar

äußerte sich diese in einer Frequenzsteigerung (des langsamen Rhythmus), einer Verringerung des phasischen Tonus (des langsamen Rhythmus), sowie einem wider Erwarten eintretenden anfänglichem Absinken des Grundtonus. Lediglich Östromon stellte eine Ausnahme dar. Das anfängliche Reaktionsmuster entsprach zwar dem der anderen Präparate, aber statt auf Konzentrationserhöhungen mit Frequenzsteigerung zu reagieren, mußte in diesem Fall ein Kontraktionsrückgang registriert werden, bis schließlich bei 10^{-4} M keinerlei Reaktion mehr erfolgte. Dies äußerte sich zwar grafisch in einer Verringerung des phasischen Tonus analog den anderen Präparaten, was aber hier dem eben beschriebenen völligen Ausbleiben der Kontraktionen zuzuschreiben war. Hinsichtlich des Grundtonus fand auch bei Östromon ein anfängliches Absinken und ein Wiederanstieg bei Höchstdosen statt.

Der Grund dieser andersartigen Reaktionsweise bezüglich Frequenz und phasischem Tonus konnte nicht festgestellt werden. Es bleibt zu vermuten, daß diese Erscheinung in der chemischen Struktur des Östromon begründet ist (im Gegensatz zu Cyren erfolgte hier keine Veresterung. S. Strukturformel).

Zu erläutern bleibt noch die anschließend an die Östrogengabe erfolgte fünfminutige Histaminzufuhr, die testen sollte, inwieweit Frequenzzunahme und Abnahme des phasischen Tonus zusätzlich noch zu steigern waren. Hierzu ist zu sagen, daß bei allen Präparaten mit Ausnahme von Östromon - das selbst auf Histamingabe keine Reaktion zeigte - ein un-

terschiedlich starkes Ansteigen des Grundtonus zu verzeichnen war. Die Frequenz blieb gleich oder stieg sogar noch an. Der phasische Tonus änderte sich nur unbedeutend.

Eine völlige Elimination der Pharmaka durch Auswaschen war nicht möglich, da die verwendeten Hormonpräparate nicht wasserlöslich waren. Trotzdem demonstrierte die aufgezeichnete Originalkurve, daß doch eine teilweise Elimination stattfand, da bei allen Präparaten außer bei Östromon der Grundtonus wieder stark absank, meist tiefer als bei Beginn der Östrogenzufuhr, wobei die Frequenz wieder relativ langsam wurde und auch der phasische Tonus sich in kürzester Zeit wieder den Werten der Ausgangssituation näherte.

Ein Reaktionsunterschied zwischen Östradiolpräparaten und Stilböstrolpräparaten konnte nicht festgestellt werden. Die andersartige Reaktionsweise von Östromon ist wohl nicht hierin begründet, sonst müßte auch Cyren B forte auf ähnliche Weise reagiert haben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Am isolierten Uterusmuskel des nicht vorbehandelten Meerschweinchens wurden die Östrogenpräparate Pro-gynon B oleosum und Ovocyclin, beides Östradiolester, sowie Cyren B forte und Östromon, beides Stilböstro-le, hinsichtlich ihrer Wirkungsweise auf die Spon-tanaktivität des glatten Uterusmuskels getestet.

Die präparierten Muskelstreifen wurden isotonen Versuchsbedingungen ausgesetzt, sodaß der Weg der Muskelverkürzung mithilfe eines mechanoelektri-schen Umwandlers auf einem Direktschreiber regis-triert werden konnte.

Alle fünfzehn Minuten wurden Östrogenpräparate zu-gesetzt, die die Konzentrationen in den Organbä-dern ständig steigerten.

Die durch die statistische Auswertung erhaltenen Konzentrations-Wirkungsbeziehungen zeigten den Grad der Empfindlichkeit des glatten Muskels auf das jeweilige Präparat, wobei nach Wirkung auf Grundtonus, Frequenz und phasischen Tonus unter-schieden wurde.

Es konnte festgestellt werden, daß der isolierte Ute-rusmuskel auf steigende Konzentrationen der Präpa-rate Progynon, Ovocyclin und Cyren mit Frequenzstei-gerung bei gleichzeitiger Verringerung des phasi-schen Tonus (jeweils des langsamen Rhythmus) reagier-te. Östromon stellte insofern eine Ausnahme dar, als bei mittleren Dosen kaum eine, bei Höchstdosen gar keine Reaktion mehr erfolgte. Der Grundtonus sank bei allen Präparaten anfänglich ab, stieg aber bei hö-

heren Dosen wieder an.

Dieses Verfahren kann als schneller und eindeutiger biologischer Test bezüglich Östrogenen gewertet werden, wobei dem zeitlichen Gewinn allerdings eine relativ hohe Versuchsausfallsquote gegenübersteht, welche aber leicht durch eine genügend hohe Versuchszahl abgedeckt werden kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Astwood, E.B. Clinical Endocrinology I
ed. Grune and Scratton, 1960
2. Bersin, Th. Biochemie der hormone
Leipzig 1960
3. Briggs, M.H. Steroid biochemistry and
Brotherton, J. pharmacology
New York 1970
4. Burnstock, M. Electrophysiology of smooth
muscle
Physiol. Rev. 43: 482, 1963
5. Dirscherl, W., aus: Fermente, Hormone, Vitamine
Ammon/Dirscherl Bd. 2: Hormone
Stuttgart 1960
6. Ganong, W.F. Medizin. Physiologie
New York 1971
7. Goodman, L.S./ The pharmacological basis
Gilman, A. of therapeutics
London, 1965
8. Gorski, J./Sarft, M., Schering workshop on ster-
Clark, J., aus: roidhormone receptors
Raspé, G. Berlin 1970
9. Grün, G., Flecken- Hemmung der Motilität iso-
stein, A., Byon, K.G. lierter Uterusstreifen aus
graviden menschlichen Myome-
trien druch Ca - Antagonisten
10. Hebeisen, H.E. Spasmolytische Wirkungen
verschiedener Substanzen an
Darm und Blutgefäßen der Katze
in situ und am isolierten Darm
des Meerschweinchens.
Diss. München 1968
11. Jensen, A., Gorski, J. Interaction of diethylstilb-
Shyamala, aus: estrol with uterine receptor
Finkelstein, M., sites, aus:
Klopper, A., Conti, C. Proceedings of the fourth
Cassano, C. meeting of the international
study group for steroid
hormones, New York 1970

- 12 Jungblut, P.W.,
Hätzel, J., Jensen,
E.U., de Sombre, E. R.
aus: Karlson, P. Die Östrogenbindenden
Prinzipien der Erfolgsorgane
aus: Wirkungsmechanismen
der Hormone. 18. Koll. der
Ges. f. Physiol. Chemie,
Berlin 1967
- 13 Karlson, P. Biochemie, Stuttgart 1967
- 14 Karlson, P. Biochemische Wirkungsweise
der Hormone. Dt. Med. Wschr.
86 (1961), 668
- 15 Karlson, P.,
Sekeris, C.E. Biochem. mechanism of hormone
action. Acta endocrinologica
53 (1966), 505 - 518
16. Kühn, A. Allgemeine Zoologie,
Stuttgart 1967
- 17 Kuschinsky, G.,
Lüllmann, H. Pharmakologie, Stuttgart
1970
18. Laumas, K.R. Studies of the mechanism
of estrogen and progester-
on
aus: Schubert, K. Symposium über biochem.
Aspekte der Steroidfor-
schung, Berlin 1969
19. Martini, L. Hormonal steroids,
New York 1964/65
20. Raspé, G. Advances in the biosciences
1., Schering Sympo-
sium on endocrinology
may 1967, New York 1969
21. Tausk, M. Pharmakologie der Hormone
Stuttgart 1970
22. Ulbrecht, G. Kontraktilität
München 1970
23. Williams, R. textbook of endocrinology
London 1967

Herrn Prof. Dr. W. Felix danke ich für die Überlassung des Themas und ganz besonders für die freundliche Unterstützung und vielseitige Anregung bei der Abfassung der Arbeit.

Gedankt sei auch den Mitarbeiterinnen im Labor Prof. Felix für ihre bereitwillige Hilfe während der technischen Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 9. August 1947 wurde ich, Gabriele Sabine Funk, geb. Potreck, als Tochter des Speditionskaufmannes Willi Potreck und seiner Ehefrau Angelika, geb. Honisch, in Hildesheim geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Stuttgart und Korntal, wo ich auch von 1958 bis 1966 das neusprachliche Gymnasium besuchte und am 6. Oktober 1966 das Zeugnis der Reife erhielt.

Zum Sommersemester 1967 wurde ich an der Ludwig Maximilians-Universität München zum Studium der Zahnheilkunde zugelassen, bestand am 11. Oktober 1969 die Vorprüfung und nach zehn Fachsemestern am 21. Juni 1972 das Zahnärztliche Staatsexamen. Am 12. Juli 1972 erhielt ich vom Bayerischen Staatsministerium des Inneren die Bestallung als Zahnärztin.

Seit 1.1.1973 bin ich als Ausbildungsassistentin tätig.

